





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1495号	氏 名	西 山 早 紀
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	久保田 理恵	
	(副査) 北里大学教授	田辺 光男	
	(副査) 北里大学講師	前田 実花	
	(副査) 北里大学教授	成川 衛	
[論文題目] Impact of the Economic Status of the Patient's Country of Residence on the Outcome of Oncology Clinical Trials (抗悪性腫瘍薬の臨床試験において被験者居住地域の経済状況がアウトカムへ与える影響に関する検討)			
[論文審査結果の要旨] 抗悪性腫瘍薬の臨床試験において、全生存期間 (overall survival: OS) は最も頑健で信頼できるエンドポイントである。臨床試験では、一般に、癌の増悪後は治験薬の投与が中止され、実臨床での治療に移行した上で生存調査が行われることから、OS の評価には後治療 (実臨床下での治療) が影響する。近年、治験薬の OS に延長が示されなかった国際共同治験の事後解析において、後治療が実施された被験者での OS 延長の影響が指摘されている。さらに、OS の延長には地域差があることが報告されており、その要因として大規模スクリーニング等による早期診断の機会や、治験終了後の様々な治療へのアクセスにおける地域間の差が指摘されている。また、実臨床下では、経済/医療環境と癌死亡率が相関することも報告されている。現在行われている抗悪性腫瘍薬の検証的試験の多くは国際共同治験であるが、国際的なガイドラインにおいて、薬効に影響する民族的要因として、人種や遺伝多型といった内因性要因、医療環境をはじめとする外因性要因が挙げられるとともに、国際共同治験計画時に地域差を考慮することの重要性が強調されている。このような背景を踏まえ、西山氏は、抗悪性腫瘍薬の国際共同治験がより効果的に適切に計画されることを目指し、医療環境が臨床試験の生存アウトカムに与える影響及びその要因を明らかにすることを目的として本研究を実施した。 先ず、過去の抗悪性腫瘍薬に係る臨床試験データを提供するプラットフォーム Project Data Sphere から研究目的に合致する試験を選定し、当該試験に参加した個別被験者の参加国、人種、年齢、性別、全身状態 (performance status: PS)、無増悪生存期間 (progression free survival:			

PFS)、OS、観察打ち切り有無のデータを取得した。そして、被験者を人種又は参加国 (OECD 加盟国/非加盟国) のサブグループに分割し、年齢、性別、PS を集計・比較するとともに、人種、参加国、PS 及び年齢を説明変数として、試験毎に Cox 比例ハザードモデルにより群間の PFS 及び OS のハザード比を算出した上で、ランダム効果モデルにより全試験の PFS 及び OS のハザード比の統合値を算出した。研究対象 10 試験 11 群の被験者データを用いた分析の結果、PS 0 群において良好な PFS 及び OS、65 歳未満群において良好な OS が認められた。人種間で PFS 及び OS のハザード比に統計学的な差は認められなかった一方、被験者参加国間の比較では、PFS では差が認められなかったが、OS では OECD 群において良好な結果が認められた。

次いで、研究対象試験から、重篤な有害事象 (adverse event: AE) 及び Grade 3 以上の AE の発生、後治療の実施に係るデータを追加で抽出し、分析した。その結果、人種間では PS に偏りは認められず、被験者参加国間では OECD 群で良好な PS への偏りが認められた。また、OECD 群では重篤 AE 及び Grade 3 以上 AE の高い発生が示されたが、重篤 AE 発生症例において、OECD 群では非 OECD 群に比べて良好な PFS 及び OS が認められた。情報が入手できた 4 試験全てにおいて、OECD 群は非 OECD 群よりも高い後治療の実施が示された。

これらの研究結果を踏まえて、西山氏は、プロトコルにより選択基準や評価項目が規定されている治験環境下であっても、経済/医療環境の多様性が生存アウトカムに影響する可能性が示されたとし、PS や後治療など実施国間で差異が生じる可能性がある項目については、層別化因子の設定やサブグループ解析などの解析計画を事前に検討する必要があるとしている。また、治験担当医師に対する有害事象管理のガイドラインやトレーニングの提供、特に承認状況により治験実施国で類似薬剤の使用経験に差がある場合には、開始時の治験担当医師の会合や定期的なフォローアップトレーニング等が有効であるとし、さらに、治験薬投与終了後も可能な限り使用薬剤の情報等を収集することが重要であるとしている。そして、国際共同治験における治験実施国の選択は、癌腫や各企業の経験など個別の状況に依存するものの、各国の経済/医療環境がアウトカムに影響することを考慮した上で治験を計画することで、本来の薬剤効果を適切に評価できる効果的な国際共同治験の実施につながるものと考察している。

国際共同治験による新規抗悪性腫瘍薬の開発が今後ますます活発化していくことが予想される中、特に、重要なエンドポイントである OS の評価を的確に行っていくことは国際的にも重要な課題である。西山氏の研究は、今後、国際共同治験において抗悪性腫瘍薬の適切な薬効評価を行っていく上で実務的な留意事項を提示する有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として投稿受理されている。

以上のことから、本論文は博士 (医薬開発学) の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上